

氏 名	高井 聡
(ふりがな)	(たかい さとし)
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲博医第19号
学位審査年月日	令和4年1月26日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位論文題名	Reactor-based boron neutron capture therapy for 44 cases of recurrent and refractory high-grade meningiomas with long-term follow-up (再発難治性髄膜腫 44 例に対する原子炉ホウ素中 性子捕捉療法後の長期経過観察結果)
論文審査委員	(主) 教授 二瓶 圭二 教授 梶本 宜永 教授 高井 真司

学位論文内容の要旨

【背景・目的】

再発 High-grade meningioma (HGM) は硬膜、脳への浸潤が強く、難治性の病態である。手術と放射線治療を組み合わせても再発を繰り返すことが多い。放射線治療後の再発 HGM は特に予後不良であり、無増悪生存期間 (PFS) 中央値が 5.2 ヶ月、全生存期間 (OS) 中央値が 24 ヶ月と報告されている。我々は再発難治性 HGM に対して原子炉中性子源を用いてホウ素中性子捕捉療法、Boron Neutron Capture Therapy (BNCT) を行っており、今回長期経過観察による結果を後方視的に分析した。

【方法】

44 例の再発難治性 HGM に対して原子炉中性子源を用いた BNCT により治療を行った。

患者背景として組織学的悪性度は WHO grade 2、grade 3 がそれぞれ 20 例と 24 例であった。腫瘍体積の中央値は 24.5cm³ であり、90%の症例に平均 2 回程度の放射線治療が施行されていた。初回病理診断および BNCT 施行後からの患者の OS、PFS、腫瘍縮小率、再発様式、および BNCT 後の放射線壊死について分析した。

【結 果】

BNCT 後の経過観察期間中央値は 26 ヶ月で BNCT 施行後および初回病理診断後の OS の中央値は、それぞれ 29.6 ヶ月 (95% Confidence Interval, CI : 16.1-40.4 ヶ月) および 98.4 ヶ月 (95%CI : 68.7-169.4 ヶ月) であった。Grade 2 (20 例) および Grade 3 (24 例) の BNCT 後の OS 中央値は、それぞれ 44.4 ヶ月 (95%CI : 27.4- not determined) および 21.6 ヶ月 (10.6-30.6 ヶ月) であった (p = 0.0009)。BNCT 後 3 ヶ月以降のフォローアップ MRI 画像を得られた症例は 36 例であった。36 例の BNCT 後の PFS 中央値は 13.7 ヶ月 (95%CI : 8.3-28.6 ヶ月) であった。Grade 2 (17 例) および Grade 3 (19 例) の BNCT 後の PFS 中央値は、それぞれ 24.3 ヶ月 (95%CI : 9.8-not determined) および 9.4 ヶ月 (6.3-14.4 ヶ月) であった (p = 0.0024)。腫瘍縮小率では 36 例中 35 例で腫瘍の縮小を認め、complete response は 6 例存在した。再発様式の検討では局所再発が 22.2%に観察された。BNCT 後の放射線壊死については全例を対象に Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) を用いて評価した。CTCAE grade2 以上が内科的治療の介入が必要であり、ステロイド治療が必要な grade2 が 15 例、ステロイド以外の内科的治療が必要な grade 3 が 6 例であった。いずれの放射線壊死も内科的治療により軽快した。

【考 察】

これまで髄膜腫に対する放射線治療のモダリティは X 線外照射 (EBRT) や定位照射 (SRS) が主に用いられてきた。EBRT は照射範囲を広くとることができるが、再発例に対する治療効果については限定的である。良好な局所制御を得るには総線量 60Gy が勧められるが、すでに放射線治療が施行されている場合には十分量照射することは困難である。

再発例に対する SRS の効果については良好な局所制御を得たという報告はあるが、多くは体積の小さな腫瘍を対象としている。我々の症例は他の放射線治療の報告と比べると腫瘍体積が大きく WHO grade 3 の割合が半数以上と多くを占めていた。また、ほとんどが手術、放射線治療をすでに何度も繰り返し施行された難治性の症例であった。このような条件の厳しい患者背景の中で OS が 29.6 ヶ月であったことは BNCT による高い治療効果が寄与した結果と言える。治療後の有害事象として放射線壊死については CTCAE grade 2、3 の割合が多かったが、これは先行する放射線治療が影響した可能性がある。また、BNCT 施行前の放射線治療の辺縁線量と BNCT による正常脳への放射線量の合計線量について CTCAE grade との相関を分析した。内科的治療の介入が必要ない CTCAE grade 0+1 と治療の介入が必要な grade 2+3 の 2 群に分けて分析すると、grade 2+3 の方が合計線量が高いことが判明した。現在日本の BNCT は原子炉から院内設置型小型加速器へ移行しており、小型加速器を用いた BNCT の効果を検証する必要がある。我々は小型加速器を用いた放射線抵抗性再発 HGM に対する医師主導治験を無作為化対照試験として開始しており、その結果が待たれる。

【結 論】

繰り返し手術や放射線治療を行われてきた再発難治性の HGM 患者に対して原子炉中性子源の BNCT は、良好な局所制御、腫瘍縮小効果、および生存率を示し、放射線壊死については許容可能なリスクであることを示した。

論文審査結果の要旨

Meningioma は一般的にはほとんどが良性腫瘍であり予後良好である。しかしながら、High grade meningioma (HGM) は予後不良であり、術後の高い再発率が問題となる。5年再発率は78~84%であり、放射線治療後の再発はさらに不良である。再発時に手術や放射線治療を行われることが多く、化学療法を試された報告もあるが標準治療は未だ示されていない。

申請者らは以前に再発 HGM20 例に対して BNCT を行い、良好な局所制御を報告している。しかしながら OS については中央値 14.1 ヶ月と短いものであった。原因としては症例数が限られ、追跡期間は 13.1 ヶ月と短いことが関係している可能性もあった。この結果に基づき本研究では真の OS を評価すべく症例数を増やし 44 例を対象とし、追跡期間を中央値 26.0 ヶ月に延長している。結果は OS 中央値 29.6 ヶ月と大幅に延長を示した。また、新たに PFS についても評価し 36 例を対象として中央値 13.7 ヶ月であった。腫瘍の縮小は 36 例中 35 例に認め、局所再発は 22.2%と低く、良好な局所制御を示している。有害事象については放射線壊死を評価し、治療の介入が必要であった症例は 35 例中 18 例存在していたが、いずれも内科的治療が奏効している。

BNCT は粒子線治療の一種であり他の炭素線や陽子線治療による治療成績と比べる必要があるが、報告が限られている。また、一般的によく用いられる SRS と OS の成績を単純に比べると優れているとは言えない。しかしながら WHO grade 3 の割合が圧倒的に高い、腫瘍体積が大きい、何度も再発を繰り返し手術、放射線治療を行われている難治性症例を対象としていることを加味すると良好な OS であったと言える。現在再発難治性 HGM に対して、当院施設内の小型加速器を用いた BNCT の医師主導臨床試験が行われており、その結果が期待される。

以上により、本論文は本学大学院学則第 13 条第 1 項に定めるところの博士（医学）の学位を授与するに値するものと認める。

(主論文公表誌)

Neuro-Oncology 24(1): 90-98, 2022 Jan

doi: 10.1093/neuonc/noab108